

Imunização no doente hemato-oncológico

A reconstituição imunitária é variável consoante a doença oncológica, terapêutica citostática efetuada, complicações, assim como transplante, pelo que o esquema vacinal deve observar as recomendações do PNV e a determinação da equipa de transplante.

RESUMO

Este artigo num relance pretende alertar para a importância da prevenção da infeção e, desta forma, para a necessidade da vacinação, planeada e atempada, dos pacientes hemato-oncológicos. Apesar da vacinação ser premente e de extrema importância nestes doentes, é necessário ter em conta que muitos destes podem não conseguir estabelecer uma resposta imunitária protetora às vacinas devido à imunodepressão inerente à doença e aos tratamentos. Assim, pretende-se esclarecer quais as vacinas recomendadas para os diferentes períodos de tratamento e quais os momentos mais pertinentes para a vacinação de forma a assegurar uma proteção eficaz.

MANUSCRITO

Vacinas vivas

As vacinas vivas estão contra-indicadas durante os períodos de quimioterapia devido ao risco de replicação descontrolada dos vírus administrados.^{1,2,3} Estas vacinas, não devem ainda ser administradas nas 4 semanas que antecedem a terapêutica imunossupressora.² Se neste período janelar tiver sido omitido o processo vacinal, estes doentes apenas podem receber as vacinas

se a doença estiver em remissão e tiverem terminado a quimioterapia há pelo menos 3 meses.^{1,2,3} No caso dos doentes a receber fármacos modificadores das respostas biológicas o *Center for Disease Control (CDC) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)* recomenda a vacinação apenas 6 meses após a conclusão do tratamento com citostáticos⁴, enquanto que o Programa Nacional de Vacinação (PNV) recomenda que a prescrição deverá ficar ao critério do médico assistente, pelo facto do período até à reconstituição imunológica ser variável para os diferentes fármacos.²

Vacinas inativadas

Apenas estas vacinas poderão ser administradas durante os períodos de quimioterapia.^{1,2,3} No entanto, este tipo de vacina poderá não ser eficaz durante os períodos de imunossupressão, por haver uma resposta reduzida ao complexo antigénio/anticorpo.^{1,3} De forma a proteger estes doentes atempadamente, o ideal será realizar a vacinação antes de iniciar a quimioterapia, nomeadamente até 2 semanas antes.^{1,3} Se a vacina é administrada num intervalo mais curto está recomendado revacinar após terminar a quimioterapia. Se não for possível vacinar antes da terapêutica imunossupressora, deve adiar-se a vacinação para, pelo menos, 3 meses depois de concluída a terapêutica para assegurar melhor resposta imunológica.²

Hibberd P. recomenda que se as vacinas forem administradas durante a quimioterapia, deverá documentar-se a eficácia através da quantificação de títulos de anticorpos e administrar nova vacina após a recuperação da competência imunológica.¹

Corticoterapia

Em relação aos pacientes sob terapêutica com corticosteroides, apenas doses elevadas interferem com a resposta imunitária às vacinas.^{2,3} No PNV de 2016 consideram-se

DRA. DULCE JASMINS

Assistente de Medicina Geral e Familiar, SESARAM

DRA. MÓNICA CALDEIRA

Assistente Hospitalar de Medicina Interna, SESARAM

DRA. MARIA DOS ANJOS RESENDE

Assistente Graduada de Medicina Geral e Familiar, Sesaram

DRA. ELISABETH BRAZÃO LUÍS

Assistente Graduada de Hematologia Clínica, SESARAM

DR. FERNANDO AVEIRO

Chefe de Serviço de Hematologia Clínica, SESARAM

QUADRO 1**Vacinas recomendadas a doentes transplantados com células estaminais medulares ou periféricas***

Vacina	Depois do transplante	Comentários
BCG	Contraindicada	-
DTPa	Recomendada < 7 anos	3 doses (esquema 0, 2, 12 meses). Iniciar 6 a 12 meses após o transplante.
Tdpa	Recomendada ≥ 7 e < 10 anos	3 doses (esquema 0, 2, 12 meses). Iniciar 6 a 12 meses após o transplante. Reforços de acordo com o PNV.
Td	Recomendada ≥ 10 anos	3 doses (esquema 0, 2, 12 meses). Iniciar 6 a 12 meses após o transplante. Reforços de acordo com o PNV.
HPV	Recomendada em qualquer idade	2-3 doses, dependendo da idade de início. Iniciar 6 a 12 meses após o transplante.
MenC	Recomendada em qualquer idade	1 dose 6 a 12 meses após o transplante.
Pn13	Recomendada em qualquer idade	3 doses (esquema 0,2,4 meses). Iniciar 3 a 6 meses após o transplante.
VASPR	Recomendada em qualquer idade	2 doses. 0-6 meses. Iniciar pelo menos 24 meses após o transplante (se imuncocompetente).
VHB1	Recomendada em qualquer idade	3 doses (esquema 0, 2, 12 meses). Iniciar 6 a 12 meses após o transplante.
VIP	Recomendada em qualquer idade	3 doses (esquema 0, 2, 12 meses). Iniciar 6 a 12 meses após o transplante. Reforços de acordo com PNV.

* Adaptado de PNV 2017, DGS.

¹No PNV 2017, está recomendada a titulação de anticorpos anti-HBs 1 a 2 meses após a 3ª dose. Se títulos não protetores (< 10 mUL/ml), deve ser efetuada uma 2ª série de 3 doses com o esquema recomendado (0, 2, 6 meses). Aconselham a titulação de anticorpos anti-Hbs 1 a 3 meses após a 3ª dose.

doses elevadas: ≥ 2 mg/kg/dia ou ≥ 20 mg/dia de prednisona ou equivalente, se o peso for > 10 kg, durante mais de 14 dias.⁶ No PNV de 2017, está descrito que se o tratamento durar menos de 14 dias (com tomas diárias ou em dias alternados), as vacinas vivas podem ser administradas logo que se pare o tratamento, de preferência, após 2 semanas; se o tratamento durar 14 dias ou mais (com tomas diárias ou em dias alternados), as vacinas vivas só podem ser administradas 1 mês depois de parar o tratamento.²

Transplantação de células estaminais

Segundo o PNV, os pacientes que vão ser submetidos a transplantação de células estaminais devem, sempre que possível, completar o esquema vacinal recomendado

para a sua idade. As vacinas inativadas podem ser administradas em qualquer altura, idealmente, até 2 semanas antes do transplante. As vacinas vivas não devem ser administradas nas 4 semanas que antecedem o transplante e a vacina BCG está contraindicada.²

Independentemente da história vacinal do dador, os pacientes transplantados com células estaminais devem ser considerados como não vacinados. O quadro 1 mostra o esquema de vacinação proposto no PNV para os doentes transplantados. No entanto, e tal como está descrito no PNV, é necessário ter em conta que uma vez que a reconstituição imunitária é variável consoante o tipo de transplante, medicação e as eventuais complicações, o esquema vacinal deve ser determinado pela equipa de transplante.²

Vacinação extra PNV

Em Portugal, existem três vacinas inativadas, não abrangidas pelo PNV, que são amplamente prescritas. Duas delas são as vacinas pneumocócicas e uma contra o vírus *Influenza*, a vacina da gripe.

A infecção por *Streptococcus pneumonia* poderá ter graves consequências em doentes com neoplasia ativa – líquida ou sólida, nomeadamente um risco aumentado de doença pneumocócica invasiva, sobretudo em doentes com mieloma múltiplo, leucemia linfocítica crónica, linfoma e neoplasia do pulmão.^{7,8} Por haver um risco aumentado em todos os doentes oncológicos esta vacina deverá ser prescrita a todos os doentes com neoplasia.³

A Direção-Geral da Saúde (DGS) recomenda a vacinação com a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) e a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (VPP23) para todos os doentes com doença neoplásica ativa ou sob imunossupressão iatrogénica (inclui terapêutica com fármacos biológicos, corticoterapia sistémica, quimioterapia e radioterapia), mas apenas a VPC13 é gratuita e apenas para aqueles com leucemia, linfoma e mieloma múltiplo.⁹

Segundo o PNV, as vacinas pneumocócicas devem ser administradas na altura de maior capacidade de resposta do sistema imunitário, ou seja até 10 a 14 dias antes do início do tratamento ou 3 meses após a conclusão da quimioterapia ou 6 meses se os doentes estão medicados com anticorpos anti-células B (por exemplo rituximab) ou anti-TNF alfa. Se a vacina for administrada durante o tratamento deve ser repetida posteriormente. Os esquemas de vacinação são iguais aos esquemas recomendados para pacientes imunocompetentes.⁹

Os doentes com neoplasia têm um maior risco de morbi-mortalidade associado às infeções pelo vírus da gripe.¹⁰⁻¹² Assim, todos os pacientes com idade superior a 6 meses devem ser vacinados anualmente. Esta vacina pode ser efetuada mesmo durante os períodos de quimioterapia.^{3,13,14}

A administração nos pacientes a fazer quimioterapia intensiva (como é o caso dos doentes com leucemia aguda a receber tratamentos de indução ou consolidação) ou a receber anticorpos anti-células B deve ser adiada até 6 meses após o doente ter concluído o tratamento, uma vez

que a imunidade é muito reduzida.¹⁵ No entanto, Hibberd P considera que, apesar de se evitar as vacinas inativadas nestes doentes poderá administrar-se a vacina inativada do vírus *Influenza* dada a necessidade de vacinação anual para proteção contra as suas diferentes estirpes.¹ Nestes casos, é necessário ter em consideração outras medidas indiretas de proteção, nomeadamente através da vacinação de familiares e contactos mais próximos.^{1,3}

A DGS recomenda que a vacina contra a gripe deverá ser administrada nos doentes com imunodepressão secundária à quimioterapia, mesmo sabendo que alguns destes poderão ter uma resposta imunológica diminuída e que a vacina poderá não ser eficaz.¹³

Vacinação em idade pediátrica

Em relação à vacinação de crianças sob corticoterapia sistémica, a Sociedade de Infecciologia Pediátrica (SIP), considera que as crianças a realizar as doses acima mencionadas para os adultos, independentemente do peso, devem ser consideradas como potencialmente imunodeprimidas. Assim, e de forma semelhante ao que está descrito para os adultos, as vacinas vivas estão contra-indicadas durante e até um mês após a suspensão do corticoide. Consideram ainda que se não houver risco epidémico aumentado este intervalo poderá ser alargado até aos 3 meses. No que se refere às vacinas inativadas não há necessidade de precauções especiais. Quanto à corticoterapia sistémica em dose baixa, de substituição fisiológica ou tópica, referem não haver qualquer contra-indicação à vacinação, no entanto recomendam que se houver necessidade de vacinação contra varicela será mais seguro a suspensão da corticoterapia sistémica 1 a 2 semanas antes e até 2 a 3 semanas depois da vacinação.¹⁶

Quanto às crianças sob quimioterapia, radioterapia ou imunossupressão após transplante de órgão sólido, a SIP contra-indica as vacinas vivas até pelo menos 3 meses após a suspensão da imunossupressão, igual ao que se verifica para os adultos, e indicam que na ausência de risco epidémico, este intervalo poderá ser alargado para 6 meses.¹⁶

A recomendação dos 6 meses poderá ir de encontro às recomendações existentes em que está descrito que o intervalo mais adequado para atingir uma resposta imunológica adequada e suficiente às vacinas varia entre os 6

a 12 meses.^{17,18} No entanto, alguns estudos mostram bons resultados aos 3 meses com as vacinas inativadas.¹⁹

De forma semelhante ao que se verifica para os adultos, as vacinas inativadas administradas neste período (exceto se em dose baixa de manutenção) também devem ser readministradas após recuperação imunitária e as crianças vacinadas previamente à imunossupressão não precisam de reforços suplementares aos preconizados.¹⁶

As vacinas vivas em crianças submetidas a terapêuticas com agentes recombinantes humanos imunomodeladores devem ser evitadas.¹⁶

A SIP recomenda que a revacinação após transplante de células precursoras hematopoiéticas em crianças, apesar de depender da recuperação imunológica, da presença de doença de enxerto contra hospedeiro e da terapêutica imunossupressora que o doente está a realizar, poderá ser iniciada com vacinas inativadas a partir dos 6 a 12 meses pós-transplante. Em relação às vacinas inativadas, a VASPR deve ser administrada apenas 2 anos após, exceto se ainda sob terapêutica imunossupressora, recidiva ou doença de enxerto contra hospedeiro. A vacina da varicela não deverá ser administrada antes dos 12 meses. A vacinação contra a gripe poderá ser administrada 4 a 6 meses após transplante e a anti-pneumocócica a partir dos 3 a 6 meses.¹⁶

Apesar da quimioterapia resultar numa redução dos níveis de anticorpos, as células de memória parecem ficar preservadas. Assim, nos doentes que suspenderam o programa de vacinação de forma a poderem ser submetidos a tratamentos imunossupressores a indicação é que estes retomem a vacinação na dose que foi adiada. A partir do momento em que a imunidade tenha sido recuperada a resposta à vacinação será eficaz.²⁰

Contactos próximos

Os familiares e contactos próximos dos pacientes imunodeprimidos devem ter o PNV atualizado. Em geral, as vacinas inativadas poderão ser administradas com segurança aos contactos destes pacientes. As vacinas contra o vírus herpes zoster e contra a varicela (vacinas vivas atenuadas) são também seguras, no entanto os pacientes imunocomprometidos devem evitar contacto com estas pessoas se estas desenvolveram erupções cutâneas e até que as lesões tenham crosta. Doentes imunocomprometidos de-

vem também evitar contacto com fraldas de crianças que tenham recebido a vacina oral contra o rotavírus, durante 4 a 6 semanas, uma vez que o vírus pode ser eliminado nas fezes. A vacina oral contra a poliomielite também não deverá ser administrada aos contactos.³ //

BIBLIOGRAFIA

1. Hibberd, P. Immunizations in patients with cancer. Uptodate Jun 2016. Last updated: May 11, 2016.
2. Programa Nacional de Vacinação 2017. DGS.
3. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. Human Vaccines & Immunotherapeutics 11:11, 2606–2614; November 2015; © 2015 Taylor & Francis Group, LLC
4. Berglund A, Willen L, Grodeberg L, Skattum L, Hagberg H, Pauksens K. The response to vaccination against influenza A(H1N1) 2009, seasonal influenza and Streptococcus pneumoniae in adult outpatients with ongoing treatment for cancer with and without rituximab. Acta Oncol 2014; 53:1212-20; PMID:24865118; <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2014.914243>
5. Balmer P, Cant AJ, Borrow R. Anti-pneumococcal antibody titre measurement: what useful information does it yield? J Clin Pathol 2007; 60:345-50; PMID:16950855; <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2006.041210>
6. Norma 040/2011, de 21/12/2011, atualização a 26/01/2012: Programa Nacional de Vacinação 2012. DGS.
7. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. Arch Intern Med 1986; 146:2179-85; PMID:3778047; <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1986.00360230105016>
8. Itala M, Helenius H, Nikoskelainen J, Remes K. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. Eur J Haematol 1992; 48:266-70; PMID:1644158; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.1992.tb01805.x>
9. Norma 011/2015, de 23/06/2015, atualizada a 06/11/2015. Vacinação contra infeções por Streptococcus pneumoniae de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Adultos (≥18 anos de idade). DGS.
10. Couch RB, Englund JA, Whimbey E. Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. Am J Med 1997; 102:2-9; discussion 25–6; PMID:10868136; [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00003-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00003-X).
11. Schepetuk S, Papanou K, Qiao M. Spread of influenza. A virus infection in hospitalised patients with cancer. Aust N Z J Med 1998; 28:475-6; PMID:9777122; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.1998.tb02089.x>
12. Advisory Committee on Immunization P. Prevention and control of influenza with vaccines: interim recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62:356; PMID:23657110
13. Norma 009/2015, de 25/09/2015. Vacinação contra a gripe com a vacina trivalente para a época 2015/2016. DGS.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2013–2014. MMWR Recomm Rep 2013; 62:1.
15. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58:e44.
16. Vacinação em Circunstâncias Especiais. Comissão de Vacinas da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Sociedade de Infecçologia Pediátrica. 2013
17. T. Ek, L. Mellander, B. Andersson, and J. Abrahamsson, "Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group," Pediatric Blood and Cancer, vol. 44, no. 5, pp. 461–468, 2005. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
18. D. Ridgway and L. J. Wolff, "Active immunization of children with leukemia and other malignancies," Leukemia and Lymphoma, vol. 9, no. 3, pp. 177–192, 1993. View at Google Scholar · View at Scopus
19. S. R. Patel, M. Ortin, B. J. Cohen et al., "Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia," Clinical Infectious Diseases, vol. 44, no. 5, pp. 635–642, 2007. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
20. Cesaro, S. Giachino, M. Fioredda, F. et al. Guidelines on Vaccination in Paediatric Hematology and Oncology Patients, BioMed Research International Volume 2014 (2014), Article ID 707691, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/707691>